



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

## Covid-19 : aspects cliniques et principaux éléments de prise en charge

Édouard Desvaux<sup>a,\*</sup>, Jean-François Faucher<sup>b</sup>

**a** Service de médecine interne gériatrique, CHU de Limoges, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex, France

**b** Service de maladies infectieuses et tropicales, CHU de Limoges, 16 rue Bernard-Descottes, 87042 Limoges, France

\*Auteur correspondant

Adresse e-mail: edouard.desvaux@chu-limoges.fr (E. Desvaux).

### RÉSUMÉ

Les infections asymptomatiques ne sont pas rares ; les signes cliniques associent le plus souvent des signes généraux et des signes respiratoires ; ils sont polymorphes et non spécifiques. La tomodensitométrie thoracique est un outil important d'aide au diagnostic et de triage pour les patients dont l'état justifie une hospitalisation. Les deux complications principales de la maladie sont d'une part la détresse respiratoire par aggravation de la pneumonie, qui survient le plus souvent après sept à dix jours d'évolution dans le cadre d'un orage cytokinique, et la maladie thromboembolique d'autre part. Le taux de létalité est de l'ordre de 2 %. La prise en charge en milieu hospitalier comporte l'oxygénation le plus souvent et toujours la prévention de la maladie thromboembolique. Les surinfections bactériennes sont rares. Le remdesivir permettrait de raccourcir la durée des signes cliniques chez des patients hospitalisés et sous oxygénothérapie. La dexaméthasone permettrait de réduire la létalité chez les patients dont l'état justifie une ventilation mécanique. Le développement de nombreux candidats vaccins suscite beaucoup d'espoir pour accélérer la sortie de pandémie.



© Pascal Bachelet / BSIP

#### MOTS CLÉS

- Covid-19
- prise en charge
- signe clinique
- tomodensitométrie thoracique
- vaccin

#### KEYWORDS

- chest CT-scan
- clinical signs
- Covid-19
- management
- vaccine

#### ABSTRACT

##### Covid-19: clinical aspects and management

Asymptomatic infections are not rare and most patients complain with fever and respiratory signs. Clinical signs are polymorphic and aspecific. Chest CT scan is commonly used as a diagnostic and triage tool in patients admitted to hospitalization. The 2 main complications are respiratory distress related to worsening pneumonia with an associated cytokine storm occurring mostly 7 to 10 days after disease onset, and thromboembolic disease. The fatality rate is around 2%. In-hospital management includes oxygen supply when needed and prevention of thromboembolic disease. Associated bacterial infections seem to be rare. Remdesivir might reduce the time to recovery in hospitalized patients needing an oxygen supply. Dexamethasone might reduce the fatality rate in patients requiring mechanical ventilation. The development of many candidate vaccines gives hope to fight the pandemic.



## ► Introduction

À la fin de l'année 2019, des cas groupés de pneumonies survenus à Wuhan dans la province du Hubei en Chine continentale ont été rapportés à la transmission interhumaine d'un nouveau coronavirus, le Sars-CoV-2 [1]. Cette maladie émergente a donné lieu à une pandémie dont une première vague après son émergence asiatique, a touché successivement l'Europe, l'Amérique et l'Afrique. La maladie liée au Sars-CoV-2 a été désignée sous le nom de Covid-19. Les premiers mois de la pandémie de Covid-19 nous ont beaucoup appris sur cette nouvelle maladie, qui poursuit sa progression dans les deux hémisphères. Sont traités ici les principaux aspects cliniques et de prise en charge de cette nouvelle maladie, au seuil de l'été 2020.

## ► Signes cliniques

Les formes cliniques de l'infection vont des formes asymptomatiques aux formes graves justifiant une prise en charge en réanimation. L'incubation dans la majorité des cas est de quatre à cinq jours, presque toujours comprise entre deux et onze jours, avec une durée maximale estimée à quatorze jours [2].

Les conditions dans lesquelles s'est opérée l'émergence de la pandémie n'ont pas permis de mesurer de manière systématique la proportion des infections asymptomatiques. Dans certaines populations, la mesure de cette proportion a été effectuée, avec des résultats très variables, allant de 18 à 88 % [3]. En résumé, tout le monde s'accorde sur l'existence de telles infections, et sur le fait qu'elles sont assez, voire très fréquentes. La plupart des études cliniques publiées ont eu lieu dans un cadre hospitalier, ce qui laisse planer un doute sur la validité de ces observations, pour rendre compte de « toute » la réalité. Dans ce contexte, la plupart des cas de Covid-19 se présentent sous la forme de pneumopathies, avec leur cortège de symptômes aspécifiques : toux, fièvre, dyspnée, rhinorrhée, pharyngite et douleurs thoraciques. Certains signes satellites de nombreux états fébriles ont aussi été rapportés : céphalées, myalgies, frissons et sueurs.

Les troubles digestifs à type de nausée, vomissement et surtout diarrhée ont été décrits de manière plus fréquente en milieu gériatrique que dans le reste de la population ; les premières alertes sur ce point en France ont été diffusées par des gériatres intervenant en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad).

De manière générale, la population gériatrique présente une sémiologie atypique et dans le cadre de la Covid-19, elle ne déroge pas à la règle. Après 80 ans, les patients présentent moins de fièvre et les patients atteints de trouble cognitifs présentent plus de syndrome confusionnel, avec un tableau respiratoire moins bruyant [4].

La survenue fréquente d'anosmie ou d'hyposmie, d'agueusie ou d'hypoguesie a interpellé les cliniciens sur l'intérêt de ces signes en pratique courante pour juger de la vraisemblance du diagnostic, mais au bout du compte, la présence ou l'absence de ces signes est souvent prise en défaut quand on les confronte aux résultats des tests virologiques.

Des lésions cutanées violacées des extrémités des membres à type d'engelures ou des érythèmes faciaux ont été signalés, particulièrement chez des enfants, adolescents ou jeunes adultes dans des formes peu graves de la maladie. Des lésions urticariennes ont aussi été rapportées [5].

## ► Gravité et facteurs de risque de gravité

On estime que les infections asymptomatiques, ou avec des signes cliniques modérés sont de loin les plus fréquentes (80 %). Environ 15 % des patients ont une forme clinique qui justifie une hospitalisation et chez un peu moins de 5 % des patients, une forme « critique » (détresse respiratoire, choc, défaillance multiviscérale) survient, qui justifie dans certains cas une admission en réanimation [6]. Une partie des patients admis en réanimation doit être intubée pour conserver une chance de guérison.

Comme pour la grippe, les formes graves peuvent survenir chez des personnes jeunes et sans co-morbidité, mais ceci est rare. Des facteurs de risque des formes graves ont été identifiés, tels que l'âge et les comorbidités. Alors que l'âge médian des patients hospitalisés se situe entre 50 et 55 ans, 80 % des décès sont observés chez les plus de 65 ans. Les comorbidités sont les pathologies cardiovasculaires et leurs facteurs de risque (obésité, hypertension artérielle, diabète, tabac), les maladies pulmonaires et rénales chroniques, et les néoplasies.

L'effet cumulatif des comorbidités sur le risque léthal est très probable, comme l'illustre une série de cas en Italie, dans laquelle le nombre moyen de co-morbidités est compris entre deux et trois [7].

## ► Profils cliniques évolutifs et complications

Dans les formes de la maladie de prise en charge hospitalière, les signes généraux et les signes respiratoires étaient parfois relativement dissociés. Certains patients hospitalisés en raison de leurs facteurs de risque ont eu de la fièvre pendant deux semaines, une fièvre souvent de recrudescence nocturne et bien tolérée cliniquement, indépendamment de tout besoin d'apports en oxygène.

Une partie des aggravations de la maladie survient précocement, mais la grande majorité des tableaux de détresse respiratoire sont observés vers J 7-J 10. Les éléments physiopathologiques incriminés pour les aggravations précoces sont la multiplication virale, alors que ce sont les phénomènes inflammatoires (orage cytokinique) contemporains de la sortie des anticorps qui seraient associés aux aggravations tardives [8].

Les détresses respiratoires (SDRA) représentent certes la majorité des complications, mais celles-ci sont multiples. Les plus fréquentes sont constituées par les arythmies, les cardiomyopathies, des tableaux de sepsis indépendamment de toute infection bactérienne.

La maladie thromboembolique est aussi une complication particulièrement fréquente, justifiant des recommandations spécifiques d'anticoagulation préventive [9]. Des thromboses veineuses profondes, dont des thromboses sur cathéter, et surtout des embolies pulmonaires ont été rapportées. En réanimation, les embolies pulmonaires se sont révélées plus fréquentes dans les SDRA de la Covid-19 que dans les SDRA d'autres étiologies.

L'électrocardiogramme était donc un examen incontournable à l'admission en secteur Covid-19.

Des complications neurologiques, à type de myélite para-infectieuse, de syndrome de Guillain-Barré, d'encéphalites aigües et d'encéphalopathies ont été décrites [10].

Les insuffisances rénales aigües, nous l'avons vu, sont associées à la gravité puisqu'elles informent sur le pronostic global du patient. Un rôle spécifique du virus, qui serait responsable d'une néphropathie de la Covid-19, reste débattu dans la mesure où la plupart des atteintes rénales constatées dans ce contexte sont des lésions tubulaires observables dans le cadre d'un processus commun aux défaillances multi-organiques, dont celles liées aux formes graves de multiples maladies infectieuses [11].

## ► Éléments paracliniques (à l'exclusion du diagnostic virologique)

Au plan biologique, l'anomalie la plus courante de l'hémogramme est constituée par une lymphopénie [12]. Un syndrome inflammatoire d'intensité très variable lui est associé, indépendamment de la survenue d'une surinfection bactérienne (globalement rare). Dans le profil biochimique, une élévation modérée des alanines aminotransférase/aspartates aminotransférase

(Alat/Asat), des lactates déshydrogénase (LDH) et des créatine kinase (CPK) est habituelle.

Des anomalies des paramètres du bilan de coagulation ont été observées, dont la traduction clinique est un risque accru d'événements thrombo-emboliques : élévation du fibrinogène et des D-Dimères.

Les éléments biologiques associés à la gravité de la maladie sont la lymphopénie et l'intensité des éléments suivants : marqueurs de l'inflammation, et marqueurs d'hypercoagulabilité, cytolysse hépatique.

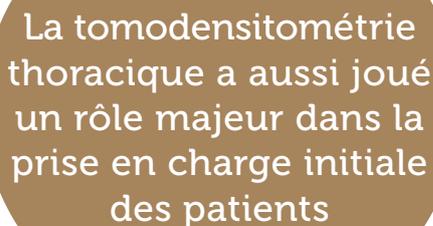
Cette maladie très contagieuse justifie des procédures de soins très rigoureuses et ceci a imposé la création de circuits de prise en charge dédiés. Or, les éléments cliniques ou biologiques que nous venons d'énoncer sont à la fois fréquents en médecine et aspécifiques.

Pour les patients admis en hospitalisation, il était donc crucial de distinguer, le plus possible et le plus rapidement possible, les cas pour lesquels le diagnostic pouvait être retenu, des cas où le diagnostic pouvait être exclu, à partir de données paracliniques.

La grande majorité des patients admis aux urgences et suspects de Covid-19 n'avaient pas encore été testés lorsqu'ils arrivaient à l'hôpital, le plus souvent plusieurs jours (qui, si on avait disposé de tests, auraient laissé le temps d'établir le diagnostic en ambulatoire) après le début de leur maladie. Dans ces conditions, les services d'urgence ont été mis devant le fait accompli de trier systématiquement les patients à l'admission pour les orienter selon plusieurs filières de soins :

- 1. celle des diagnostics retenus (sur la base d'une certitude ou d'une très forte probabilité) admis dans des « secteurs Covid-19 »,
- 2. celle des diagnostics indéterminés et compatibles, admis dans des « secteurs tampons »,
- 3. celle de cas « non Covid-19 ».

Les outils virologiques ont bien évidemment constitué l'essentiel des outils paracliniques d'orientation. Compte-tenu du tropisme pulmonaire de la maladie et dans la mesure où des anomalies radiologiques caractéristiques ont été identifiées rapidement dans cette pathologie, la tomodensitométrie (TDM) thoracique a aussi joué un rôle majeur dans la prise en charge initiale des patients. La TDM thoracique permet non seulement une évaluation de l'importance de l'atteinte pulmonaire, mais elle a aussi une bonne valeur prédictive négative pour le diagnostic de la Covid-19 dans le contexte précédemment décrit. Il est important de garder à l'esprit que la sensibilité de la TDM thoracique est globalement faible les trois premiers jours de la maladie.



La tomodensitométrie thoracique a aussi joué un rôle majeur dans la prise en charge initiale des patients



*A contrario*, lorsqu'une TDM thoracique se révèle caractéristique de la Covid-19 dans un contexte clinique et/ou épidémiologique (contage avec un cas avéré), le diagnostic de la Covid-19 est retenu en première intention quel que soit le résultat du test virologique (dont les résultats étaient obtenus dans la majorité des cas après ceux de la TDM thoracique).

Les signes radiologiques caractéristiques de la Covid-19 sont les suivants [13] : des opacités en verre dépoli, non systématisées, multifocales, bilatérales, et asymétriques, de localisation sous pleurale à prédominance basale et postérieure (**figure 1**). L'évolution des images en verre dépoli se fait vers un aspect de *crazy paving* : apparition secondaire de réticulations intralobulaires (dont le pic se situe vers le dixième jour) et de condensations linéaires. Dans les formes graves, la proportion de condensation pulmonaire versus verre dépoli est plus élevée.

Dans le contexte pandémique, le risque de porter à tort un diagnostic de la Covid-19 étant élevé, les recommandations ont mis en exergue les points suivants : la présence de micronodules bronchiolaires, d'adénopathies médiastinales et d'épanchements pleuraux doit faire considérer un autre diagnostic.

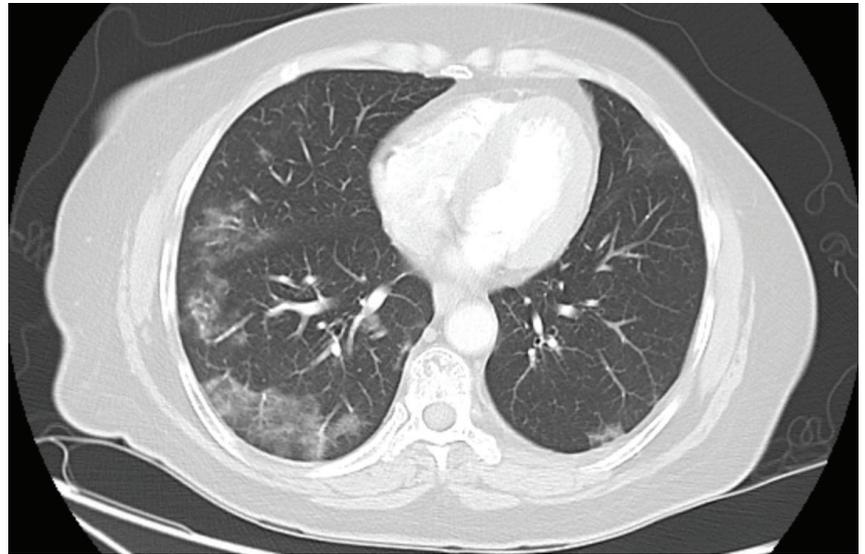
Curieusement, il n'y pas de parallélisme strict entre la survenue de symptômes et celle des signes radiologiques, puisqu'il a été constaté la présence de signes radiologiques caractéristiques de la Covid-19 chez des patients ayant une infection asymptomatique [14].

## ► Covid-19 chez la mère et l'enfant

Les formes cliniques observées chez les femmes enceintes ne diffèrent pas de celles observées chez les femmes non enceintes. Des formes graves ont été rarement observées, avec la même fréquence que chez les femmes non enceintes. Les formes les plus symptomatiques, comme ceci est habituel dans les infections des voies aériennes supérieures aiguës, augmentent le risque d'accouchement prématuré, de retard de croissance ou d'accouchement par césarienne.

Le Sars-CoV-2 n'est pas présent dans les sécrétions vaginales ou dans le liquide amniotique [15]. Les modalités d'accouchement ne sont pas modifiées et les anesthésies péridurales non contre-indiquées. Le risque de transmission verticale semble minime, bien que des observations aient fait état d'infection placentaire ou du nouveau-né [16] ; dans ce contexte, l'éventualité d'une infection du nouveau-né par contamination post-natale peut difficilement être exclue.

Figure 1. Tomodensitométrie thoracique d'une pneumonie à Sars-CoV-2.



Condensations en verre dépoli basales bilatérales, sous-pleurales, caractéristiques de la maladie

Les nouveau-nés issus de mères infectées par le Sars-CoV-2 sont pris en charge dans un secteur de soins dédié. L'accent est mis sur la grande importance des gestes barrière, notamment pour éviter les contaminations postnatales par les parents, symptomatiques ou non, ou par le personnel soignant en maternité et en néonatalogie. Les protocoles sanitaires ont donc fortement perturbé les modes de présence de la famille au moment des accouchements et en post-natal immédiat. Dans la mesure où il n'y a pas de risque de transmission de la Covid-19 par le lait maternel, l'allaitement au sein n'est pas contre-indiqué si l'état clinique de la mère le permet, sous réserve de la mise en œuvre de gestes barrière, certes très contraignants.

## ► Formes pédiatriques de Covid-19

Les infections sont plus rares que chez l'adulte. Si les contaminations ont été observées dans le cadre familial [17], le rôle des enfants comme réservoir de transmission de la maladie est réfuté par plusieurs études qui montrent que les enfants sont en général contaminés au contact d'adultes.

La population pédiatrique est celle dans laquelle la grande fréquence des formes asymptomatiques (environ un tiers) en milieu hospitalier a été documentée de manière convaincante [18]. À l'instar des infections du sujet âgé, les infections survenant chez l'enfant ont été fréquemment associées à des troubles digestifs, les symptômes respiratoires demeurant les plus fréquents.

Tout symptôme gastro-intestinal isolé ou associé à un tableau respiratoire chez un enfant avec critères d'hospitalisation rentre donc dans la définition d'un cas suspect en pédiatrie.

Les pneumonies sont plus rares chez l'adulte que chez l'enfant, et lorsqu'elles surviennent, ces pneumonies sont moins graves. Les admissions de cas pédiatriques en réanimation sont rares.

Des cas de myocardite avec défaillance circulatoire ainsi qu'une recrudescence de cas de maladie de Kawasaki atypiques sans défaillance cardiaque ont fait l'objet d'alertes à partir de fin avril [19]. Ces enfants présentent un tableau fébrile avec des éléments cliniques de la maladie de Kawasaki. Cette maladie fébrile de l'enfant est caractérisée par une vascularite touchant les artères de taille moyenne, notamment les artères coronaires. Ces cas ont été signalés à tous âges y compris après cinq ans, dont quelques cas chez des adolescents. Ils présentent à la phase initiale un syndrome d'activation macrophagique dans un contexte d'orage cytokinique avec parfois une fièvre prolongée. Les tableaux de collapsus sont fréquents et associés à une dysfonction systolique du ventricule gauche variable mais parfois profonde. Ces enfants ne développent pas forcément de dilatation coronaire, complication redoutée de la maladie de Kawasaki.

## ► Prises en charge des patients

La majorité des cas ont été pris en charge en dehors de tout établissement de santé. Lors de l'arrivée de la pandémie et dans les semaines qui ont suivi, les capacités en offre de tests diagnostiques ont été modestes en France, en comparaison des pays voisins. Cette offre de tests, puisqu'il fallait définir de priorités, était donc concentrée sur les professionnels de santé, les personnes suspectes de Covid-19 et dont l'état justifiait une hospitalisation, les personnes hospitalisées pour d'autres motifs dont l'état clinique faisait suspecter la survenue d'un cas acquis en milieu de soins, et enfin les cas groupés de cas suspects en Ehpad. De fait, beaucoup de cas suspects cliniquement n'ont pas été testés, y compris des personnes qui avaient des facteurs de risque, et dans le doute, ils ont été pris en charge comme des cas de Covid-19.

La survenue de cas chez des personnes institutionnalisées a donné lieu à des procédures spécifiques que nous aborderons avant de décrire les principaux éléments de prise en charge des patients hospitalisés pour Covid-19.

### Prise en charge en Ehpad

Au début de la crise sanitaire, la gestion de la crise s'est faite, sur le modèle de la prise en charge de la grippe, par la recherche de la Covid-19 devant toute survenue de cas groupés. Progressivement, l'évolution de la crise

sanitaire a conduit les autorités de santé à multiplier les opérations de tests systématiques de pensionnaires et de soignants dans de nombreux Ehpad. Les patients symptomatiques n'étaient hospitalisés que lorsque les soins nécessaires à leur confort le nécessitaient. Les décisions intégraient le fait que la plupart des patients dans ce milieu de soins n'étaient pas susceptibles d'être réanimés en cas d'aggravation majeure de leur état ventilatoire. Durant cette période, les Ehpad ont rapidement mis en place des mesures barrière en stoppant précocement les visites et en prenant la température avant la prise de fonction de chaque soignant. Plusieurs établissements ont pu recevoir du soutien humain (infirmières, aides-soignantes venant de secteur ayant baissé leurs activités lorsque cela était possible) et technique (apport de médicament par des pharmacies hospitalières, mise en place d'oxygène...) afin de permettre le maximum de soins sur place.

### Prise en charge en secteur psychiatrique dédié

En secteur d'hospitalisation en psychiatrie, tout patient suspect de Covid-19 était rapidement testé par une équipe mobile. Si l'infection était confirmée, le patient était transféré dans un secteur dédié afin d'y poursuivre ses soins psychiatriques dans les meilleures conditions pour la protection des autres patients et du personnel soignant. Lorsque les soins somatiques devenaient prioritaires, le patient était transféré dans un secteur de soins adapté à sa situation.

### Prise en charge hospitalières

#### Soins aigus

Le risque de transmission de l'infection en milieu hospitalier a imposé des méthodes de travail contraignantes en termes d'habillage/déshabillage et de désinfection des lunettes. L'organisation des visites et les modalités d'habillage/déshabillage a tenu compte non seulement de l'état des patients, dont l'état de gravité était variable, mais aussi du risque de transmission croisée (pour les patients porteurs de bactéries à risque) et enfin, de l'impératif d'économie du matériel.

#### Le b.a.-ba de la prise en charge

Le trépied de la prise en charge des patients lors de l'arrivée de la pandémie était constitué par l'oxygénothérapie, la prévention des thromboses veineuses et l'antibiothérapie ; le recours à cette dernière a eu tendance à décroître après quelques semaines de pratique, en raison de la rareté des surinfections bactériennes de la Covid-19.

Le débit d'oxygène ( $O_2$ ) administré prend en compte l'état clinique du patient et la saturation en oxygène ( $SpO_2$ ). Celle-ci est souvent plus basse que l'évaluation clinique du patient ne le laisse penser. La prescription d' $O_2$  vise une  $SpO_2$  supérieur ou égale à 94%.



Selon un volume de débit croissant, l'oxygénothérapie en secteur de soins aigus est administrée soit aux lunettes (mode compatible avec le port d'un masque chirurgical), soit au masque simple, soit au masque à réserve. Le risque de survenue d'une détresse respiratoire est la complication la plus plausible dans la prise en charge de la Covid-19. Chez les patients pour lesquels la perspective d'un transfert en réanimation, en cas d'aggravation, est envisagé, l'avis d'un réanimateur est incontournable lorsqu'avec un débit de six litres/minutes d'O<sub>2</sub>, une détresse respiratoire et/ou une SpO<sub>2</sub> inférieur à 94 % persistent.

La stratification du risque thrombotique prend en compte les besoins en O<sub>2</sub> comme marqueur de gravité, et l'indice de masse corporelle (IMC) [9].

Chez les patients sous anticoagulants oraux, un relais par héparinothérapie curative est recommandé en raison du risque d'instabilité et d'interaction médicamenteuse. Chez les patients hospitalisés qui ne sont pas sous anticoagulants au long cours, seuls les patients à risque intermédiaire (par opposition aux patients à risque élevé) reçoivent une prévention des thromboses par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose standard, adaptée à la fonction rénale. Le risque intermédiaire pour les patients admis en soins aigus, est défini par un IMC inférieur à 30 kg/m<sup>2</sup>. Les autres patients (IMC supérieur 30 kg/m<sup>2</sup>) reçoivent des doses majorées d'HBPM ; voire de l'héparine non fractionnée si la clearance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min.

Le principal risque d'infection surajoutée est celui des surinfections bactériennes, à l'instar de ce que l'on connaît dans la grippe. La décision de traiter se fait sur un faisceau d'arguments qui intègre la fragilité du terrain, l'aggravation de la dyspnée, des signes généraux, des constatations auscultatoires et l'évolution biologique (formule sanguine, CRP). Les modalités de l'antibiothérapie recommandée figurent dans le **tableau 1**. La prise en charge de ces patients a montré que les surinfections bactériennes sont en fait rares en comparaison de la grippe, rendant peu fréquente l'utilisation d'une antibiothérapie dans la prise en charge.

## Thérapeutique anti-infectieuse spécifique

Plusieurs médicaments, compte-tenu de leur efficacité *in vitro* sur le Sars-CoV-2, ont été évalués dans des essais thérapeutiques : lopinavir-ritonavir, remdesivir, hydroxychloroquine et azithromycine. En l'absence de preuve d'efficacité d'une thérapeutique antivirale pour améliorer le pronostic (recours aux soins intensifs, létalité, durée d'hospitalisation), il n'y a pas eu de recommandation à prescrire l'un ou l'autre de ces traitements.

Dans ce contexte, la pratique de beaucoup d'équipes a été de privilégier la proposition de participer à un essai thérapeutique. Hors essai thérapeutique, l'utilisation de ces traitements a été jugée possible, à la discrétion du clinicien et sous réserve que tout soit mis en œuvre pour assurer la sécurité des patients (par exemple, la réalisation d'ECG dans le cas de l'hydroxychloroquine). La demande de certains patients ou de leur famille dans un contexte d'hypermédiatisation de controverses médicales, a pu jouer un rôle dans la décision de prescrire, notamment l'hydroxychloroquine.

Des résultats préliminaires ont montré un raccourcissement de la durée des signes cliniques sous remdesivir prescrit pendant dix jours, sans différence significative sur le taux de létalité, dont la valeur avoisine les 5 % dans la population de l'étude [20].

L'utilisation de l'immunothérapie passive (par perfusion de plasmas de convalescents) a été marginale dans le cadre d'essais thérapeutiques.

## Thérapeutique anti-inflammatoire

La plupart des aggravations sont contemporaines d'un orage cytokinique survenant vers J 7-J 10. Dans ce contexte, divers traitements ont été proposés : corticothérapie, tocilizumab (anti-IL6) et anakinra (anti-IL1 $\beta$ ). Sur la base d'une expérience clinique de quelques semaines, de nombreux prescripteurs ont opté pour une corticothérapie ou du tocilizumab (d'accès au prescripteur plus limité que la corticothérapie) dans les aggravations tardives. L'utilisation d'une antibiothérapie concomitante (prescrite dans l'hypothèse où une surinfection bactérienne jouerait un rôle dans l'aggravation) était laissée à la discrétion du prescripteur.

**Tableau 1. Antibiothérapie de première intention des cas de Covid-19 suspects de surinfection bactérienne.**

Covid-19	Non allergique aux $\beta$ -lactamines	Allergique aux $\beta$ -lactamines
Formes non graves	amoxicilline/acide clavulanique ou céfotaxime	lévofloxacine
Formes graves	céfotaxime $\pm$ macrolide ou lévofloxacine	lévofloxacine
Formes gravissimes	céfotaxime + linézolide + macrolide ou lévofloxacine	linézolide + lévofloxacine

Adapté de [24].

Évaluation de la pertinence d'une réanimation  
Compte-tenu du risque évolutif, l'évaluation de la pertinence d'une réanimation en cas d'aggravation est un élément important de la prise en charge qui doit être consigné dans le dossier médical rapidement après l'admission.

## Soins en réanimation

L'expérience a montré que la durée moyenne d'hospitalisation des patients souffrant de la Covid-19 grave et justifiant de soins de réanimation est de l'ordre de vingt jours, ce qui représente environ le double de la durée d'hospitalisation des gripes graves dans les mêmes secteurs de soins. Cette réalité, concomitamment à la croissance exponentielle du nombre de nouveaux cas avant que les effets du confinement ne se fassent sentir, a fortement contribué à la saturation des capacités de services de réanimation, avec comme conséquence dans notre pays le transfert de patients de réanimation des régions de forte incidence vers les régions de faible incidence en France ou à l'étranger.

En secteur de réanimation, les patients sont à risque très élevé de thrombose, appelant selon les recommandations des doses curatives d'héparines de bas poids moléculaire (HBPM), ou le plus souvent le recours aux héparines non fractionnées. Le SDRA de la Covid-19 se distingue souvent des SDRA classiques par une compliance pulmonaire relativement conservée malgré une hypoxémie marquée, imposant des stratégies spécifiques de ventilation mécanique [21].

L'incidence des insuffisances rénales est élevée et peut être aggravée par l'accumulation des médicaments. Les surinfections bactériennes ne sont pas particulièrement fréquentes ; l'éventualité d'aspergilloses ne doit pas être sous-estimée chez ces patients. Enfin, un essai randomisé a montré le bénéfice de la dexaméthasone à faible dose pour diminuer significativement la létalité chez les patients sous ventilation mécanique [22].

## Soins palliatifs

L'évolution chez certains patients non éligibles pour une réanimation, et dont l'aggravation n'est pas stoppée par la corticothérapie, se fait vers un épuisement progressif. Un recours à un médecin ou une équipe de soins palliatifs a permis chez ses patients d'assurer un confort et un accompagnement dans cette issue fatale. La thérapeutique est basée principalement sur deux molécules souvent associées : le midazolam pour son effet sédatif et anxiolytique, la morphine pour son action dépresseur respiratoire.

## Confinement de patients en fin de vie et décès en confinement

L'impératif de confinement, parce qu'il constitue une rupture par rapport à des normes culturelles largement répandues, qui attribuent de la valeur aux visites faites aux malades par les familles et amis, constitue une épreuve pour les patients confinés ainsi que pour leurs proches.

Les soignants ont dû, parce que c'était leur devoir dans ce contexte, consacrer du temps à permettre des échanges par téléphone entre des patients dont l'autonomie était souvent fortement altérée, et leur entourage (famille, amis, aumôneries, associations de visites aux malades). Des visites très limitées aux patients en fin de vie ont été autorisées, nécessairement en présence d'un soignant, afin de garantir le respect des mesures barrière, dans ce contexte « émotionnellement extrême ».

Le taux de létalité, rapporté aux formes symptomatiques, est estimé à environ 2 % avec une répartition liée à l'âge et il tend à baisser depuis le début de la pandémie. Bien que faible et rassurant chez la personne jeune de moins de 70 ans, la population âgée a payé un lourd tribut (environ 20 % de létalité après 80 ans). Après le décès des patients, les visites des proches et les éventuelles pratiques culturelles au sein du service mortuaire hospitalier ont aussi été fortement contraintes par les exigences sanitaires.

Le vaccin idéal devrait induire une excellente immunité muqueuse au niveau des voies aériennes supérieures

## Séquelles

Nous disposons de peu de recul pour cerner les contours des séquelles somatiques de la Covid-19. La fibrose pulmonaire est sans conteste l'atteinte qui justifiera le plus fréquemment, pour une partie des patients, un suivi au long cours en milieu spécialisé. Il est vraisemblable que d'autres complications, cardiaques, neurologiques ou néphrologiques notamment, imposeront aussi une prise en charge prolongée, bien au-delà de l'épisode aigu.

## Le bout du tunnel avec la vaccination ?

Des moyens considérables sont mis en œuvre pour développer des vaccins qui permettront d'immuniser les populations. Mi-septembre, plus de deux cents trente essais étaient visibles sur le site ClinicalTrials.gov [23] afin de renseigner sur la tolérance des candidats-vaccins ainsi que sur leur immunogénicité aux doses testées. Certains experts nourrissent l'espoir de vaccins disponibles au début du deuxième trimestre 2021.

Le vaccin idéal devrait induire une excellente immunité muqueuse au niveau des voies aériennes supérieures afin de prévenir non seulement la maladie et ses possibles complications, mais aussi la transmission inter-humaine.



Sa tolérance devra être globalement excellente afin qu'il soit administrable à une fraction large de la population de tous les continents, y compris les personnes les plus fragiles.

La stratégie pour la plupart de ces candidats-vaccins est d'induire des anticorps neutralisants contre des antigènes de protéine S (pour *spicule* ou *spike* en anglais) du virus, impliqués dans l'attachement du virus aux récepteurs des cellules humaines.

À défaut de pouvoir produire ce type de vaccin, les vaccins dont l'action se limiterait à prévenir les complications en freinant la multiplication du virus et sa diffusion à divers organes, à commencer par les poumons, sont envisageables. Des vaccins visant à générer des réponses lymphocytaires T contre des protéines internes du virus pourraient permettre d'atteindre cet objectif.

En toile de fond de ce défi vaccinal, apparaît toujours la difficulté de devoir immuniser efficacement des personnes à risque de formes graves, dont on sait par expérience qu'il s'agit d'une fraction de la population pour laquelle les vaccins sont moins immunogènes que chez les personnes jeunes et en bonne santé. ■■

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Points à retenir

- ▶ Les signes respiratoires sont au premier plan et les infections asymptomatiques sont fréquentes.
- ▶ La tomodynamométrie thoracique est un outil important d'aide au diagnostic.
- ▶ Les deux complications principales sont la détresse respiratoire par aggravation de la pneumonie, et la maladie thromboembolique. Les surinfections bactériennes sont rares.
- ▶ Le taux de létalité est de l'ordre de 2 % et tend à baisser. Seule la prescription d'une corticothérapie chez une partie des patients a permis d'observer une réduction de la létalité.
- ▶ Le développement de candidats-vaccins suscite l'espoir d'une sortie de crise sanitaire en 2021.

## Références

- [1] Eurosurveillance editorial team. Note from the editors: novel coronavirus (2019-nCoV). Euro Surveill. 2020;25(3):pii=2001231.
- [2] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med. 2020;172(9):577-82. doi:10.7326/M20-0504
- [3] Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. N Engl J Med. 2020;382(22):2163-4. doi:10.1056/NEJMc2009316
- [4] Annweiler C, Sacco G, Salles N et al. National French survey of COVID-19 symptoms in people aged 70 and over [published online ahead of print, 2020 Jun 18]. Clin Infect Dis. 2020;ciaa792. doi:10.1093/cid/ciaa792
- [5] Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Mar 26. doi: 10.1111/jdv.16387.
- [6] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. JAMA. 2020;10.1001/jama.2020.2648.
- [7] Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy [published online ahead of print, 2020 Mar 23]. JAMA. 2020;10.1001/jama.2020.4683. doi:10.1001/jama.2020.4683
- [8] Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. J Infect. 2020;80(6):607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037
- [9] <https://site.geht.org/app/uploads/2020/04/COVID-19-GIHP-GFHT-3-avril-final.pdf> ; consulté le 19/07/2020
- [10] Traore A, Pot C, Bonvin C et al. Neurologie et COVID-19. Rev Med Suisse. 2020;16(692):947-9.
- [11] Kissling S, Pruijm M. Vue sur le COVID-19 depuis la néphrologie [COVID-19 from the nephrologist's point of view]. Rev Med Suisse. 2020;16(N° 691-2):842-4.
- [12] Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in

- Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
- [13] [www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/reponse\\_rapide\\_covid-19\\_indication\\_tdm\\_mel2.pdf](http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/reponse_rapide_covid-19_indication_tdm_mel2.pdf) ; consulté le 19/07/2020
  - [14] Hu Z, Song C, Xu C et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. Sci China Life Sci. 2020;63(5):706-711. doi:10.1007/s11427-020-1661-4
  - [15] [www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=1099](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1099) ; consulté le 19/07/2020
  - [16] Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. Nat Commun 11, 3572 (2020).
  - [17] Lu X, Zhang L, Du H et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med. 2020;382(17):1663-5. doi:10.1056/NEJMc2005073
  - [18] Qiu H, Wu J, Hong L et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2020;20(6):689-96. doi:10.1016/S1473-3099(20)30198-5
  - [19] Licciardi F, Pruccoli G, Denina M et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children [published online ahead of print, 2020 May 21]. Pediatrics. 2020;e20201711. doi:10.1542/peds.2020-1711.
  - [20] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 May 22]. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764
  - [21] Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M et al. COVID-19 Does Not Lead to a «Typical» Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(10):1299-1300. doi:10.1164/rccm.202003-0817LE.
  - [22] Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. Nature. 2020;582(7813):469. doi:10.1038/d41586-020-01824-5.
  - [23] <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=vaccine&cntry=&state=&city=&dist=>
  - [24] Avis du 5 mars 2020 du Haut Comité de santé publique sur la prise en charge des cas confirmés d'infection au virus SARS-CoV-2. [www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=771](http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=771)